

TEMA 6. GENETICA MEDICALĂ

1. Obiectul geneticii medicale
2. Malformațiile congenitale
3. Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal

1. OBIECTUL GENETICII MEDICALE

Genetica medicală este un domeniu al medicinei care studiază ereditatea și variabilitatea omului în diferite populații, particularitățile de expresie și dezvoltare a caracterelor normale și patologice, dependența bolilor de predispoziția genetică și factorii de mediu.

Scopul principal al geneticii medicale este detecția, studierea, profilaxia și tratarea bolilor ereditare, elaborarea unor măsuri care ar preveni acțiunea factorilor negativi ai mediului asupra eredității omului.

În literatura de specialitate (genetică și cea clinică) sunt utilizate diferite noțiuni ce caracterizează patologiile umane: boli ereditare, genetice, familiale, congenitale.

Bolile genetice reprezintă toate anomaliile care apar ca urmare a dereglării materialului ereditar. Pentru bolile genetice nu este esențial factorul moștenirii maladiei, ci faptul că boala este cauzată de dereglările aparatului ereditar. Bolile genetice includ și boli ereditare.

Bolile ereditare sunt acele anomalii care se transmit de la părinți la copii, cu excepția cazurilor letale sau de sterilitate a organismelor. Aceste boli sunt cauzate de mutații ce afectează unul sau mai mulți cromozomi sau una sau mai multe gene.

Bolile familiale întrunesc maladiile caracteristice unei familii, care pot fi provocate de anumiți factori exogeni: deprinderi nocive comune, carențe alimentare, condiții nocive de trai etc. Evident, în acest caz, asemenea boli nu se transmit ereditar. Bolile congenitale sunt bolile care se evidențiază la naștere. Aceste maladii pot fi determinate de diferiți factori care acționează în timpul sarcinii.

Sunt două criterii de bază în clasificarea bolilor ereditare: *în funcție de tipul de manifestare și genetic.*

Clasificarea bolilor ereditare în funcție de tipul de expresie:

- Boli la care expresia genelor patologice nu depinde de mediu (boli metabolice, hemofilia, boli cromozomale);
- Boli determinate de gene ale căror realizare, într-o măsură sau alta, depinde de factori nefavorabili ai mediului. De exemplu, guta, o boală care se caracterizează printr-o concentrație ridicată de acid uric în sânge, se poate manifesta la o alimentație incorectă.
- Boli polifactoriale, cu predispoziție genetică (bolile neuro-degenerative, cardio-vasculare, ulcer stomacal și duodenal, multe forme de cancer, diabet etc.).

Clasificarea genetică a bolilor ereditare:

1. Monogenice

1.1. Autozomale – dominante.

- *acondroplazia* – dereglări de creștere a oaselor lungi, nanism;
- *arahnodactilia* – alungirea și subțierea excesivă a oaselor;
- *brahidactilia* – scurtarea degetelor;
- *coreea Huntington* – degenerarea progresivă a ganglionilor bazali și a cortexului (între 35 și 50 de ani) etc.

1.2. Autozomale – recesive.

- *albinismul* – depigmentarea pielii (persoanele care suferă de această boală sunt amenințate mai frecvent de riscul de a face cancer de piele);
- *alcaptonuria* – colorarea urinei în brun, artrite;
- *boala Tay-Sachs* – hipotonie, retardare psihomotorie;
- *fenilcetonuria* – dereglări metabolice, înapoiere mintală;
- *galactozemia* – tulburări funcționale ale ficatului și rinichilor etc.



Fig.1. Albinism

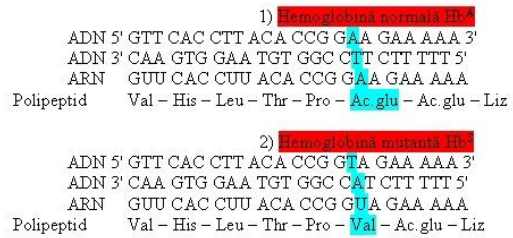
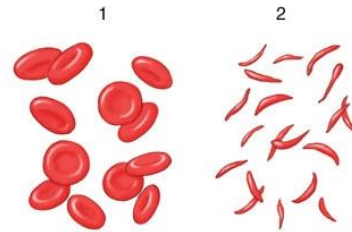


Fig. 2. Anemia falciformă

1.3. Înlănțuite cu cromozomii sexului.

1.3.1. Boli dominante înlănțuite cu cromozomul X:

- *amelogeneza imperfectă* – hipoplazia smalțului dentar, culoarea brună a dinților;
- *hipofosfatazemia* – tulburări de osificare.

1.3.2. Boli recesive înlănțuite cu cromozomul X:

- *daltonismul* – abateri în diferențierea culorilor;
- *hemofilia* – lipsa factorului de coagulare a sângelui;
- *miopatia Duchenne* – distrofie musculară progresivă etc.

2. Poligenice (boli cu predispoziție genetică).

3. Moleculare cauzate de mutații genice (boli metabolice)

4. Cromozomale (boli cauzate de mutații de structură a cromozomilor și mutații numeric cromozomale – genomale).

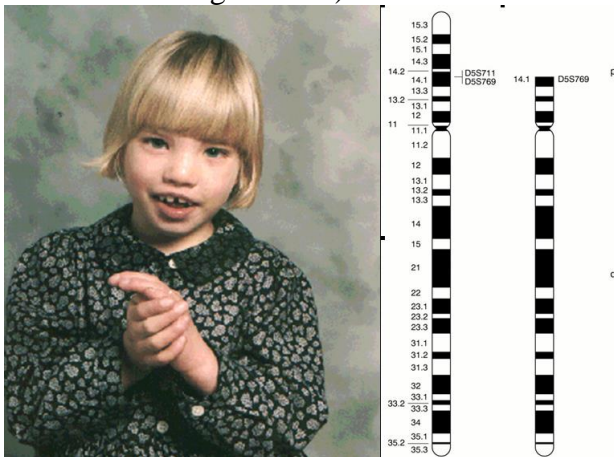


Fig. 3. Sindromul de țipăt al pisiciei
(engl. *cri du chat syndrome*)

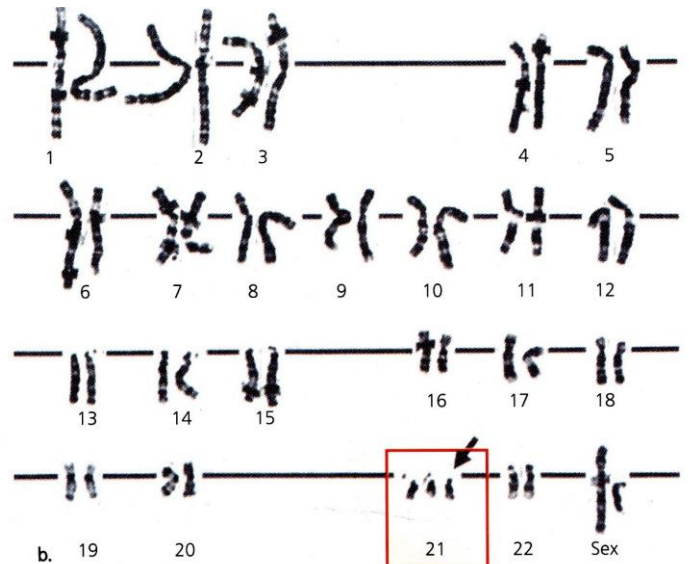


Fig. 4. Sindromul Down (trisomia 21)

În populațiile umane în stare heterozigotă este prezentă o *povară genetică*, alele recesive, care nu se manifestă în stare heterozigotă, însă care prezintă un pericol potențial pentru descendenți. Acest pericol se „materializează” atunci organismul moștenește aceeași alelă recesivă de la ambii părinți. Aceste alele patologice se formează în cursul evoluției în rezultatul procesului de mutagenază, spontan sau sub acțiunea factorilor de mediu. Aproximativ 1% din povara genetică îi revine mutațiilor genice, 0.5% - mutațiilor cromozomale, circa 3-3.5% - bolilor cu o componentă ereditară pronunțată (diabetul, ateroscleroza, unele forme de cancer etc.).

2. MALFORMAȚIILE CONGENITALE

Malformația congenitală sau *anomalia congenitală* reprezintă o dereglare în dezvoltare, în aspect anatomic-morfofiziologic. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, circa 2,5 % de nou-născuți au diferite malformații congenitale, dintre care 1.5-2% din ele sunt cauzate de factori nefavorabili ai mediului (teratogeni), iar restul malformațiilor sunt cauzate de factori genetici. Factorii genetici reflectă așa numita *povară genetică* a populației umane, care se manifestă la circa 5% din locuitorii Pământului. Dintre factorii de mediu putem menționa următorii:

- biologici (boli infecțioase – pojarul, rubeola; dereglări hormonale; vârsta mamei; subnutriția și avitaminoze);
- fizici (toate tipurile de iradiere ionizante, radionuclizi);
- chimici (preparate citostatice, hormonale, droguri, pesticide, metale grele).

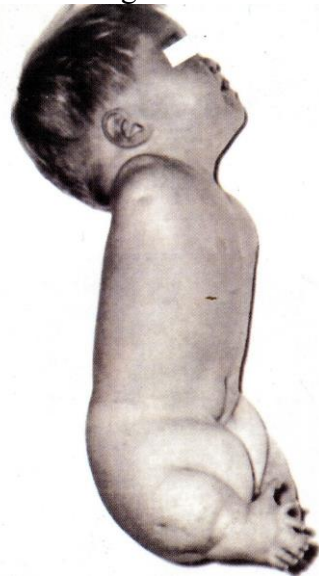


Fig. 5. Acțiunea talidomidei asupra organismului

3. CONSULTUL MEDICO-GENETIC ȘI DIAGNOSTICUL PRENATAL

Prevenirea apariției alelelor patologice în populațiile umane, limitarea sau stoparea răspândirii alelelor anormale constituie obiectivul principal al geneticii medicale. În acest sens s-au adoptat o serie de strategii de profilaxie a bolilor genetice:

- depistarea purtătorilor unor alele recesive patologice;
- reducerea vârstei reproductive;
- evitarea factorilor mutageni și a căsătoriilor consangvine;
- consultul (sfatul) medico-genetic;
- diagnosticul prenatal.

O importanță deosebită în genetica medicală o are determinarea heterozigoției după anumite gene mutante la indivizii unei populații, care nu suferă de o boală ereditară, însă pot transmite genele recesive patologice descendenților. Dacă ambii parteneri dintr-un cuplu vor fi heterozigoți după aceeași genă mutantă, atunci există riscul ca ambii părinți să transmită alelele recesive copilului, care prin urmare va avea un genotip homozigot recesiv și la care se va manifesta boala genetică.

Partenerii de cuplu care doresc să determine probabilitatea nașterii unui copil cu o boală genetică se adresează *consultului medico-genetic*. Sfatul genetic este un procedeu de informare a unei persoane sau a unui cuplu asupra modului de transmitere a unei boli genetice, despre riscul de manifestare la descendenți sau despre riscul de manifestare în familie a unei boli genetice cu debut tardiv, cu scopul de a-i face să înțeleagă și să adopte cele mai adecvate măsuri pentru diminuarea sau anularea riscului.

Diagnosticul prenatal se axează pe studierea embrionului uman la etape diferite de dezvoltare. Metodele utilizate în diagnosticul prenatal pot fi *indirecte*, când obiectul de studiu este femeia gravidă și *directe*, când embrionul este supus studiului.

Femeile însărcinate sunt supuse diagnosticului prenatal în următoarele condiții:

- 1) vârsta femeii trebuie să fie mai mare de 35 – 40 ani;
- 2) femeia a avut cel puțin 2 avorturi spontane la etape timpurii ale sarcinii;
- 3) nașterea în familie a unui copil cu o boală genetică sau malformație congenitală;
- 4) diagnosticarea la rudelor apropiate a bolilor genetice;
- 5) administrarea unor preparate farmaceutice înainte de sarcină sau în primele perioade ale sarcinii;
- 6) bolile infecțioase suportate (hepatita, rubeola, toxoplasmoza etc.);
- 7) iradierea unuia dintre parteneri înainte de conceperea copilului.

Metodele indirecte de diagnostic prenatal constau în studierea unor proteine embrionare marker din serul sangvin al femeii, precum *alfoproteina*, *gonadotropina corială* și altele. Aceste proteine se produc de celulele embrionului sau fătului și pătrund în circuitul sangvin al mamei. Concentrația acestor

proteine se modifică în funcție de perioada de sarcină și starea embrionului sau fătului. Spre exemplu, creșterea conținutului de alfoproteină indică asupra unor defecte ale tubului neuronal, anomalii ale rinichilor, patologii cromozomale etc.

Metodele directe de diagnostic prenatal sunt ultrasonografia, cea mai răspândită și efectivă metodă non-invazivă și metode operative de diagnostic prenatal a țesuturilor fătului sau a organelor lui provizorii (placenta):

- diagnosticul genetic pre-implantare;
- diagnosticul bolilor cromozomale (amniocenteza);
- diagnosticul bolilor moleculare;
- diagnosticul biochimic (analiza imunochimică a proteinei distrofina în miofibrilele umane).

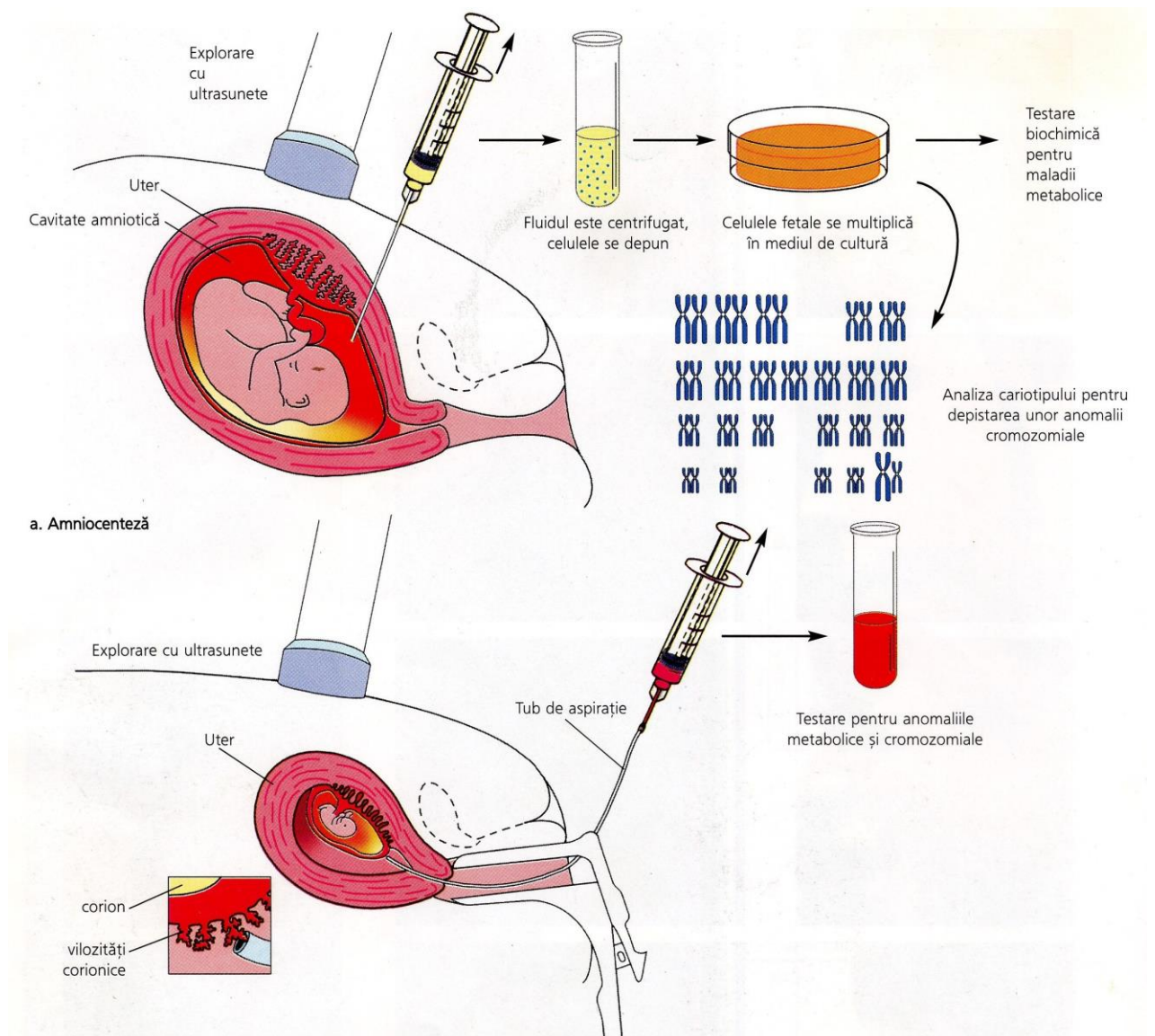


Fig. 6. Amniocenteza